

# *Benefício da vacinação contra o HPV em pacientes submetidas a conização para remoção de lesão intra-epitelial cervical de alto grau*

## *Benefit of HPV vaccination in patients undergoing conization to remove a high-grade cervical intraepithelial lesion*

Valentino Antonio Magno<sup>1</sup>, Suzana Arenhart Pessini<sup>2</sup>, Vinícius Ferraz Cury<sup>3</sup>, Paulo Henrique Kranz de Oliveira<sup>4</sup>, Sainan Voss da Cunha<sup>5</sup>, Thiago Schneider Martins<sup>6</sup>, Vinícius da Silva Alves<sup>7</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** Realizar uma breve revisão bibliográfica que mostre as mais recentes evidências científicas que permitam determinar se há benefícios em vacinar contra o HPV (Papilomavírus Humano) mulheres que já realizaram conização para tratamento de lesões pré-malignas do colo do útero. **Método:** Foram revisados 5 artigos atualizados e específicos ao tópico, além de estudos em outras fontes bibliográficas. **Resultados:** Todos os artigos estudados revelaram forte fator protetivo da vacina em relação à recorrências de apresentação da patologia. **Conclusão:** Nossa revisão não indicou efeito terapêutico próprio da vacinação, mas indicou que há papel adjuvante ao tratamento cirúrgico, sendo uma associação em favor da proteção da mulher já tratada para a patologia relacionada ao HPV.

PALAVRA-CHAVE: Conização, vacina, HPV, NIC, LEEP

### ABSTRACT

**Objective:** To carry out a brief literature review showing the latest scientific evidence to determine whether women who have already undergone conization for the treatment of pre-malignant lesions of the cervix are benefited from the vaccine against HPV (Human Papillomavirus). **Method:** Five updated and topic-specific articles were reviewed, as well as studies in other bibliographic sources. **Results:** All articles studied revealed a strong protective factor of the vaccine in relation to recurrent presentation of the pathology. **Conclusion:** Our review did not indicate a therapeutic effect of vaccination itself, but it indicated that there is an adjuvant role to surgical treatment, being a combination in favor of protecting women who have already been treated for HPV-related pathology.

KEYWORDS: Conization, vaccine, HPC, CIN, LEEP

<sup>1</sup> Doutorado em Medicina: Ciências Médicas (Conceito CAPES 6). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS, Brasil. Título: Avaliação da Segurança e Efetividade da Termocoagulação no Tratamento da Neoplasia Cervical de Alto Grau, Ano de obtenção: 2015. (Professor do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina UFRGS. Professor do Programa de Residência em Ginecologia e Obstetrícia, Nível: Especialização. Membro Titular do Comitê de Ética e Pesquisa do HCPA. Tesoureiro do Centro de Estudos do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia.)

<sup>2</sup> Doutorado em Patologia (Conceito CAPES 5). Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, UFCSPA, Brasil. Título: Carcinoma de endométrio em pacientes com e sem risco para a Síndrome de Lynch: expressão da proteína p53 e sobrevida em amostra de mulheres brasileiras, Ano de obtenção: 2011. (Professora adjunta da Faculdade de Medicina da UFRGS.)

<sup>3</sup> Acadêmico Faculdade de Medicina da UFRGS (Acadêmico Faculdade de Medicina da UFRGS)

<sup>4</sup> Acadêmico Faculdade de Medicina da UFRGS (Acadêmico Faculdade de Medicina da UFRGS)

<sup>5</sup> Acadêmico Faculdade de Medicina da UFRGS (Acadêmico Faculdade de Medicina da UFRGS)

<sup>6</sup> Acadêmico Faculdade de Medicina da UFRGS (Acadêmico Faculdade de Medicina da UFRGS)

<sup>7</sup> Acadêmico Faculdade de Medicina da UFRGS (Acadêmico Faculdade de Medicina da UFRGS)

## INTRODUÇÃO

O câncer de colo de útero é o terceiro tumor mais frequente na população feminina, atrás apenas do câncer de mama e do colorretal, e a quarta causa de morte por tumores em mulheres no Brasil. Para o ano de 2014, estima-se um total de 15.590 novos casos e cerca de um terço desses casos evoluirá para o óbito (1).

Em muitos países em desenvolvimento, esta neoplasia é a mais prevalente em mulheres, sendo a principal causa de morte por tumores. Além disso, ao contrário da maioria dos tumores mais prevalentes, o câncer de colo uterino atinge muitas mulheres jovens, ocasionando assim mais perda para a sociedade do que qualquer outro tumor ginecológico (2,3).

A lesão maligna do colo de útero é causada pela infecção persistente por alguns tipos (chamados oncogênicos) de Papilomavírus Humano (HPV). A infecção cervical por esse vírus é muito frequente na população e não causa doença na maior parte das vezes; entretanto, em alguns casos, podem ocorrer alterações celulares capazes de evoluir para displasias de alto grau e até para o câncer (2,3).

As alterações celulares pré-invasoras podem ser detectadas facilmente através dos exames preventivos e são curáveis na quase totalidade dos casos. Por esse motivo, a realização periódica dos exames preventivos e a detecção precoce das alterações celulares são de extrema importância (4).

O objetivo do rastreamento do câncer do colo do útero é a prevenção da ocorrência de lesão invasiva e a redução das mortes através da detecção e tratamento eficaz da Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC), especialmente de alto grau, que são as lesões precursoras da doença invasora (5).

Além do diagnóstico e tratamento das lesões pré-malignas do colo, a prevenção primária do câncer de colo de útero envolve a diminuição do risco de contágio pelo HPV. Por essa razão, fatores de risco como a multiplicidade de parceiros sexuais, o início precoce das atividades sexuais e o tabagismo devem ser evitados. Por outro lado, o uso de preservativo durante as relações sexuais e, mais recentemente, a vacinação contra o HPV são as principais medidas para evitar o contágio pelo vírus (4).

Sabe-se que a vacinação contra o HPV é a melhor forma de prevenir o carcinoma do colo do útero, porém como a vacina entrou no calendário vacinal do SUS (Sistema Único de Saúde) apenas em 2014, muitas pacientes não foram vacinadas e desenvolveram NIC 2-3 posteriormente, sendo submetidas à conização para tratamento da lesão (4).

Apesar das vacinas contra o HPV terem sido, inicialmente, desenvolvidas para a prevenção primária, ou seja, profilaticamente antes do contágio pelo vírus, muitos médicos e pacientes questionam se vale a pena vacinar as mulheres após realizarem o tratamento das lesões de alto grau (conização).

Nosso trabalho tem como propósito fazer uma breve revisão bibliográfica que mostre as mais recentes evidências científicas, que permitam determinar se há benefícios em vacinar contra o HPV mulheres que já realizaram conização para tratamento de lesões pré-malignas do colo do útero.

## DESENVOLVIMENTO

A NIC, que precede o desenvolvimento de um câncer por muitos anos, por vezes décadas, é o principal tipo de lesão pré-invasora causada pelo HPV. É bem estabelecido que, quanto maior o grau da NIC, maior a probabilidade de ocorrer progressão da lesão. As lesões, contudo, podem se manter estáveis por longo período, ou mesmo regredir espontaneamente (6). Embora a história natural da infecção causada pelo HPV seja bem conhecida, a recidiva da lesão após o tratamento ainda segue sendo estudada, pois inúmeros fatores estão envolvidos. Entre eles, o tipo de vírus, a persistência do HPV pós-tratamento, as margens cirúrgicas e a imunidade da paciente (6).

Diante dos dados apresentados anteriormente, e pelo risco de progressão da NIC para doença invasora, buscar alternativas que visem à redução da recidiva após o tratamento da NIC é fator primordial. A seguir, apresentamos alguns dos estudos mais atuais que avaliaram a relação entre vacinação contra HPV e recidiva pós-tratamento da NIC.

Um estudo (7) foi feito para determinar se a vacina quadrivalente, após o procedimento de excisão eletrocirúrgica com alça (LEEP) para NIC de alto grau (NIC 2-3), é eficaz na prevenção da recorrência de NIC 2-3. A LEEP, conhecida no Brasil como cirurgia de alta frequência (CAF), é um procedimento ambulatorial, realizado com anestesia local em diversos centros e com baixo risco de complicações, podendo substituir a conização. A técnica tem como função a remoção completa da NIC (8).

Neste estudo, 737 pacientes com idades entre 20 e 45 anos diagnosticadas com NIC 2-3 foram tratadas pelo procedimento LEEP e realizaram acompanhamento. Entre as participantes, 360 pacientes receberam a vacina quadrivalente após o procedimento LEEP (grupo de vacinação), enquanto 377 pacientes foram acompanhadas sem vacinação (grupo sem vacinação). Os resultados do estudo apontaram que, independentemente do tipo de HPV responsável pela lesão, 36 (4,9%) das pacientes desenvolveram recorrência. No grupo de vacinação, 9 pacientes (2,5%) desenvolveram recorrência, enquanto 27 pacientes (7,2%) no grupo sem vacinação desenvolveram recorrência com significância estatística.

Nas pacientes infectadas com HPV dos tipos 16 ou 18, 5 pacientes (2,5%) no grupo de vacinação (197 pacientes) e 18 pacientes (8,5%) no grupo sem vacinação (211 pacientes) desenvolveram doença recorrente relacionada aos tipos de HPV 16 ou 18 após LEEP. Este último dado evidencia redução significativa da recidiva após a vacinação para as pacientes que haviam desenvolvido lesão pelos subtipos de HPV contidos na vacina ( $P < 0,01$ ).

É importante notar que o risco de recorrência de NIC 2-3 causada por HPV 16 e 18 foi significativamente menor no grupo que recebeu a vacina quadrivalente, comparado ao grupo sem vacinação.

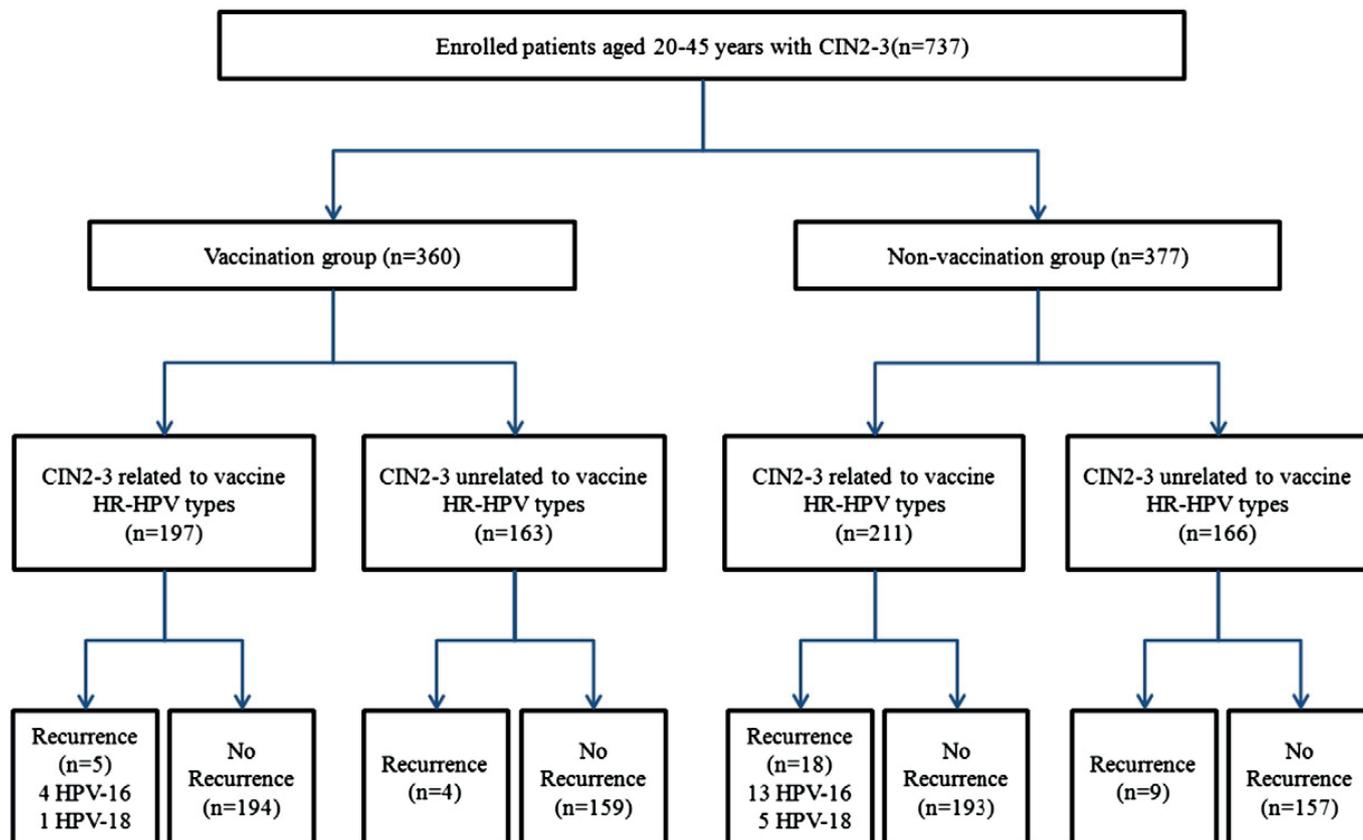


Fig. 1. Desfecho das pacientes.

Fonte: Kang, Woo Dae, Ho Sun Choi, and Seok Mo Kim. "Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)?" *Gynecologic oncology* 130.2 (2013): 264-268.

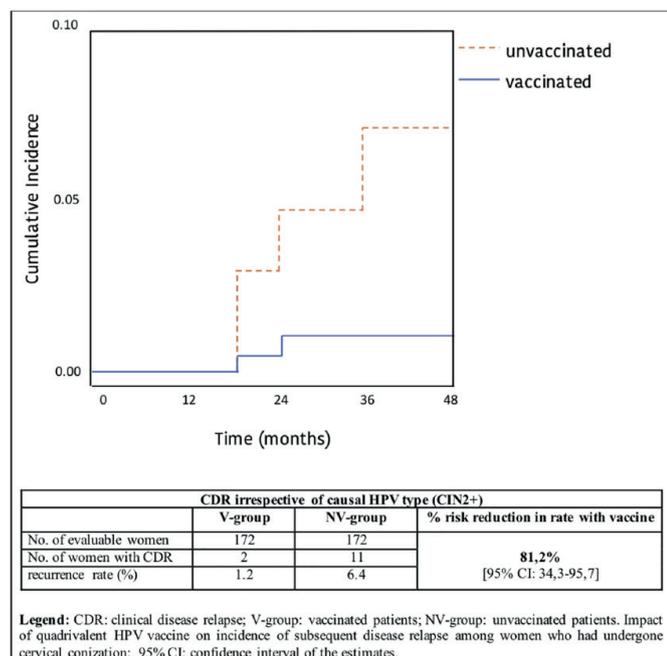
O estudo conclui que a vacina quadrivalente contra o HPV, após o tratamento da NIC, pode ser considerada para prevenção da recorrência de NIC 2-3.

Em 2018, Ghelardi A. *et al* [9] apresentaram dados que apoiam a premissa de que a vacinação quadrivalente em mulheres que realizaram terapia cirúrgica para lesões de colo de útero NIC2+ e estágio FIGO IA1 (Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia) para câncer cervical pode reduzir o risco de recorrência da doença em aproximadamente 80%. Em seu estudo de caso-controle, prospectivo, 536 mulheres com idades entre 18 e 45 anos, de janeiro de 2013 até março de 2018, foram selecionadas para participação no *SPERANZA Project*. Houve acompanhamento pré e pós-cirúrgico, com divisão em grupo caso (pacientes que optaram pela vacinação) e grupo controle (pacientes que recusaram a vacinação), com *follow up* de até 4 anos pós-vacinação. Após a aplicação de critérios de exclusão, 344 mulheres entraram para a análise estatística final.

A recorrência clínica da doença foi observada em 11 casos (6,4%) no grupo não vacinado (172 pacientes), enquanto no grupo vacinado (172 pacientes) houve apenas 2 casos (1,2%). A vacinação foi associada a uma redução

significativa de risco de lesão NIC de alto grau (atrelada ao HPV) após cirurgia cervical no valor de 81,2% (IC 95%, 34,3-95,7). Quanto ao genótipo do HPV identificado nas recorrências clínicas da doença, o grupo não vacinado apresentou os tipos 11, 16, 18, 31, 33, 45, 53, 82; o HPV-16 foi o mais frequente, identificado em 63,6% das recorrências. Já no grupo vacinado, HPV-33 e HPV-82 foram associados aos 2 casos de recidiva, com nenhum dos tipos de HPV presentes na vacina (6, 11, 16 e 18) relacionados às lesões NIC de alto grau do grupo em questão.

Publicado no dia 29 de abril de 2019, o estudo de Velez LS. *et al* [10] é uma revisão da literatura até então publicada no que se refere à vacinação pós-tratamento de NIC e sua eficácia em prevenir recorrências clínicas da patologia de colo de útero. Dos conteúdos revisados, "Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)?" e "HPV vaccination after treatment for CIN2" já foram detalhados, portanto, os estudos destacados a seguir são os que ainda não haviam sido discutidos.



**Fig. 2.** Tipos de HPV: vacinadas e não vacinadas.

Fonte: Ghelardi A, *et al.* SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2. *Gynecol Oncol* 2018;151: 229-34.

Assim, dados da análise feita por Joura *et al* (11) dos estudos FUTURE I e FUTURE II demonstraram que nas 1350 mulheres que fizeram tratamento cervical (587 vacinadas, 763 recebendo placebo), a eficácia vacinal para NIC2+ foi de 64,9% (IC 95%, 20.1-86.3) e para NIC1 ou NIC1+ foi de 48,3% (IC 95%, 19.1-67.6).

Já a análise de Garland *et al* (12) concluiu que, entre as mulheres vacinadas para HPV pós-tratamento excisional de lesão cervical, havia um fator de proteção de 88,2% (IC 95%, 14.8-99.7) em relação ao NIC2+. Contudo, considerando todas as lesões por NIC1+, a eficácia vacinal foi de 42.6% (IC 95%, 21.1-74.1).

Vale ressaltar que, nos estudos Joura *et al* (11) e Garland *et al* (12) destacados, não houve randomização, sendo estudos apenas observacionais. Não obstante, estes estudos são forte sugestão de que o risco de recorrência da doença reduziria, significativamente, caso a mulher, diagnosticada e tratada para NIC, recebesse a vacinação disponível para HPV.

## CONCLUSÃO

Os dados apresentados anteriormente suportam que há eficácia clínica da vacinação contra HPV depois da excisão cirúrgica em mulheres tratadas para NIC2+, sendo que o fator de proteção da vacinação quadrivalente na prevenção de recorrência para NIC2 e NIC3 chegou a 81,2% (IC 95%, 34,3-95,7) em alguns estudos (9). Há, também, eficácia vacinal em recorrências de NIC1, mas para lesões de baixo grau, o fator de proteção é reduzido (cerca de 42,6% [IC 95%, 21.1-74.1]) (12).

Vale destacar que o subtipo HPV-16 é o mais agressivo e que apresenta a maior taxa de progressão da lesão intraepitelial para a doença invasora. Este subtipo foi o que gerou o maior número de recorrência após o tratamento em pacientes não vacinadas – responsável por 63,6% das recorrências. Importante salientar que é englobado pela vacina quadrivalente, tendo sua incidência de recidiva até anulada pela vacinação no estudo Ghelardi A (9).

Nossa revisão, entretanto, não indica efeito terapêutico próprio da vacinação, mas, sim, que há papel adjuvante ao tratamento cirúrgico, sendo uma associação em favor da proteção da mulher já tratada para a patologia relacionada ao HPV. Dessa forma, as implicações clínicas da estratégia podem influenciar o manejo pós-tratamento das doenças por HPV.

É importante reafirmar que a detecção e o tratamento das lesões intraepiteliais de alto grau do colo do útero permanecem como o padrão ouro a ser seguido no manejo da prevenção do câncer. Porém, a vacinação após o tratamento surge como uma alternativa eficaz e promissora para diminuir o risco de recidiva e de complicações futuras nas pacientes tratadas.

A diminuição das recidivas tem impacto importante na diminuição do câncer de colo de útero, na prevenção de desgaste físico e psicológico da paciente que apresenta recidiva e, também, no impacto na diminuição do risco de complicações, pois, evitando um segundo tratamento, poderemos estar preservando a fertilidade das pacientes, jovens na sua maioria.

## PERSPECTIVAS FUTURAS

Evidenciamos, ainda, que a avaliação do custo-efetividade da vacinação pós-tratamento ainda precisa ser analisada exclusivamente de forma aprofundada.

Novos estudos também irão trazer à tona dados referentes à vacinação nonavalente, já disponível em diversos países e ainda sem previsão de lançamento no Brasil, após o tratamento cirúrgico das lesões cervicais. Tratando-se dessa vacina, é válido enfatizar que, nos Estados Unidos, a *Food and Drug Administration* indicou sua utilização também para prevenção de cânceres de cabeça e pescoço, incluindo câncer orofaríngeo. Essa recomendação, todavia, ainda depende de ensaios randomizados – em andamento – que verifiquem e demonstrem benefício clínico; assim, a manutenção dessa indicação está sujeita a modificações.

## REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional do Câncer. Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero.; 2017.
2. Berkowitz RP. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstetrics and gynecology*. 2012 Aug;122(2 Pt 1):393.
3. Sankaranarayanan R, Rajkumar R, Esmy PO, Fayette JM, Shanthakumary S, Frappart L, et al. Effectiveness, safety and acceptability of see and treat with cryotherapy by nurses in a cervical screening study in India. *British journal of cancer*. 2007 Mar 12;96(5):738-43.
4. Sellors J, Lewis K, Kidula N, Muhombe K, Tsu V, Herdman C.

- Screening and management of precancerous lesions to prevent cervical cancer in low-resource settings. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2003 Jul-Sep;4(3):277-80.
5. Martín-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. The Cochrane database of systematic reviews. 2013;12:CD001318.
  6. Abbas, Abul K., et al. *Robbins Patologia Básica9: Robbins Patologia Básica*. Elsevier Health Sciences.
  7. Kang, Woo Dae, Ho Sun Choi, and Seok Mo Kim. "Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)?" *Gynecologic oncology* 130.2 (2013): 264-268.
  8. Lima, Maria Inês de Miranda, et al. "Conização com cirurgia de alta frequência na neoplasia intraepitelial cervical: quando usar a alça de canal?" *Femina* (2011): 183-188.
  9. Ghelardi A, et al. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2. *Gynecol Oncol* 2018;151: 229-34.
  10. Velentzis LS, et al. Recurrent disease after treatment for cervical pre-cancer: determining whether prophylactic HPV vaccination could play a role in prevention of secondary lesions. *Climacteric*. 2019 Apr 29:1-7.
  11. Joura EA, Garland SM, Paavonen J, et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ* 2012;344:e1401.
  12. Garland SM, Paavonen J, Jaisamrarn U, et al. Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuncted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Post-hoc analysis from a randomized controlled trial. *Int J Cancer* 2016;139:2812-26.

---

✉ Endereço para correspondência

**Vinicius Ferraz Cury**

Rua Sebastião Sampaio Osório, 474  
13.562-120 – São Carlos/SP – Brasil

☎ (16) 3372-9804

✉ vcury@hcpa.edu.br

---

Recebido: 1/9/2020 – Aprovado: 20/12/2020